

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.





⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 196 00 480 A 1

⑯ Int. Cl. 6:
A 61 K 38/48
A 61 K 7/40

⑯ Anmelder:
Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

⑯ Erfinder:
Schönrock, Uwe, Dr., 22844 Norderstedt, DE;
Untiedt, Sven, Dr., 20259 Hamburg, DE; Herpens,
Andreas, 21465 Reinbek, DE; Steinke, Sigrid, 21075
Hamburg, DE; Christiansen, Michael, 25436
Tornesch, DE

⑯ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

WO 95 07 688 A1
WO 95 07 687 A1
WO 95 07 686 A1
WO 93 19 732 A1
WO 92 06 706 A1

⑯ Verwendung von Serin-Proteinasen gegen Akne und entzündete Comedonen
⑯ Verwendung von Serin-Proteinasen gegen das Erscheinungsbild der unreinen Haut bzw. der Akne.

DE 196 00 480 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 05.97 702 028/187

6/23

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Wirkstoffe und Zubereitungen, solche Wirkstoffe enthaltend, welche gegen unreine Haut bzw. Akne wirksam sind.

Bei der unreinen Haut sind neben anderen Einflüssen bakterielle Sekundärinfektionen von ätiologischer Bedeutung. Einer der wichtigsten Mikroorganismen, der in Zusammenhang mit unreiner Haut steht, ist Propionibacterium acnes.

Unreine Haut und/oder Komedonen beeinträchtigen das Wohlbefinden der Betroffenen aber selbst in leichten Fällen. Da praktisch jeder oder jede Jugendliche von unreiner Haut irgendeiner Ausprägung betroffen ist, besteht bei vielen Personen Bedarf, diesem Zustand abzuhelfen.

Beim Vollbilde der Akne, aber auch bei leichteren Ausprägungen, sind Entzündungen der Aknepusteln häufige Folge. Der Stand der Technik ließ es an Wirkstoffen, die eine befriedigende Behandlung im Sinne einer Heilung mangeln.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es also, einen gegen unreine Haut bzw. Akne wirksamen Stoff zu finden.

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, und darin liegt die Lösung der Aufgabe, daß die Verwendung von Serin-Proteinasen gegen das Erscheinungsbild der unreinen Haut bzw. der Akne den Nachteilen des Standes der Technik abhilft.

Zwar wird in der Schrift WO 93/19731 die Verwendung von Proteasen gegen — unter anderem — Akne beschrieben, die a.a.O. beschriebenen Proteasen legten jedoch nicht die vorteilhaften Eigenschaften der erfindungsgemäß verwendeten Serin-Proteinasen.

Serin-Proteinasen enthalten im aktiven Zentrum einen für die Katalyse essentiellen L-Serin-Rest, welcher Teil der sogenannten katalytischen Triade (aus drei Aminosäuren) ist, die einander in der Tertiärstruktur der Enzyme nahekommen. Ein L-Histidinrest agiert als Akzeptor für das Proton der OH-Gruppe des Serins, welches bei der Katalyse das Protein nucleophil angreift. Ein L-Aspartatrest wirkt stabilisierend auf den Übergangszustand.

Erfindungsgemäß günstig zu verwenden ist beispielsweise eine Protease die von der Gesellschaft Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dänemark, unter der Bezeichnung "SP 544 Protease" erhältlich ist.

Erfindungsgemäß günstig, aber dennoch fakultativ können Antioxidantien in Kombination mit Serin-Proteinasen verwendet werden, wobei alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeigneten oder gebräuchlichen Antioxidantien erfindungsgemäß vorteilhaft in Betracht kommen.

Bevorzugt werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aminosäuren (z. B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z. B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Camosin, D-Camosin, L-Camosin und deren Derivate (z. B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z. B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Lipoinsäure und deren Derivate (z. B. Dihydrolipoinsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z. B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Et-

her, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z. B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z. B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z. B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxsäuren (z. B. Zitronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Humin- säure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fett- säuren und deren Derivate (z. B. γ -Linolensäure, Linol- säure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z. B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z. B. Vitamin-E-acetat), sowie Koniferylbenzoat des Benzoäharzes, Rutinsäure und deren Derivate, Ferulasäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z. B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z. B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z. B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser ge- nannten Wirkstoffe.

Die Menge der Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05–20 Gew.-%, insbesondere 1–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Es ist vorteilhaft, den erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen weitere gegen Akne wirksame Substanzen oder antientzündliche Wirkstoffe zuzugeben, beispielsweise Batylalkohol (α -Octadecylglycerylether), Selachylalkohol (α -9-Octadecylglycerylether), Chimiylalkohol (α -Hexadecylglycerylether) und/oder Bisabolol.

Es ist dem Fachmann natürlich bekannt, daß anspruchsvolle kosmetische Zusammensetzungen zumeist nicht ohne die üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe denkbar sind. Darunter zählen beispielsweise Konsistenzgeber, Füllstoffe, Parfum, Farbstoffe, Emulgatoren, zusätzliche Wirkstoffe wie Vitamine oder Proteine, Lichtschutzmittel, Stabilisatoren, Antioxidantien, Insektenrepellentien, Alkohol, Wasser, Salze, antimikrobiell, proteolytisch oder keratolytisch wirksame Substanzen usw.

Es ist von Vorteil, den Wassergehalt der Formulierungen geringer als 65 Gew.-% und den Alkoholgehalt geringer als 20 Gew.-% zu halten. Ferner hat es sich als bevorzugt herausgestellt, den Gehalt an Chelatbildnern so gering wie möglich zu halten, möglichst ganz auf Chelatbildner zu verzichten.

Es ist besonders vorteilhaft, den erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen Puffersubstanzen zuzufügen. Insbesondere vorteilhaft ist, wenn die Zubereitung auf pH-Werte von 6,5 oder kleiner, insbesondere 6,0, abgepuffert werden.

Zur Anwendung werden die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen in der für Kosmetika üblichen Weise auf die Haut in ausreichender Menge aufgebracht.

Erfindungsgemäß verwendete kosmetische und dermatologische Zubereitungen können in verschiedenen Formen vorliegen, wie sie z. B. üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen eingesetzt werden. So können sie z. B. eine Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

Es ist auch möglich und vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung, die erfindungsgemäß verwendeten Serin-Proteinasen in wäßrige Systeme bzw. Tensidzubereitungen zur Reinigung der Haut einzufügen.

Die erfindungsgemäß verwendeten kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z. B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Sofern die erfindungsgemäß verwendete kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Lösung oder Lotion darstellt, können als Lösemittel verwendet werden:

- Wasser oder wäßrige Lösungen
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z. B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethyl-ether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Erfindungsgemäß verwendete Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z. B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Erfindungsgemäß verwendete Zubereitungen können auch günstig als Gele vorliegen, die neben den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen und dafür üblicherweise verwendeten Lösemitteln, üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl, dann noch organische Verdickungsmittel enthalten, z. B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropyl-

thylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z. B. Siliciumdioxid und/oder Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bensonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolstearat oder -distearat. Das oder die Verdickungsmittel sind im Gel z. B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Erfindungsgemäß verwendete feste Stifte enthalten z. B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester.

Die erfindungsgemäß verwendeten kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen enthalten bevorzugt 0,0001 – 5,00 Gew.-% einer oder mehrerer Serin-Proteinasen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Es ist vorteilhaft, den erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen weitere gegen Akne wirksame Substanzen zuzugeben, beispielsweise gegen Propionibacterium acnes wirksame Stoffe (etwa solche, die in DE-OS 42 29 707, DE-OS 43 05 069, DE-OS 43 07 976, DE-

20 OS 43 37 711, DE-OS 43 29 379 beschrieben werden) aber auch andere gegen Akne wirksame Substanzen, beispielsweise all-trans-Retinsäure, 13-cis-Retinsäure und verwandte Stoffe) oder antientzündliche Wirkstoffe,

25 beispielsweise Batylalkohol (α -Octadecylglycerylether), Selachylalkohol (α -9-Octadecenylglycerylether), Chimylalkohol (α -Hexadecylglycerylether) und/oder Bisabolol.

Bevorzugt können die Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z. B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, um 30 kosmetische und/oder dermatologische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen.

Enthalten die erfindungsgemäß verwendeten Zubereitungen UVB-Filtersubstanzen, können diese öllöslich oder wasserlöslich sein. Erfindungsgemäß vorteilhafte öllösliche UVB-Filter sind z. B.:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, z. B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoësäure-Derivate, z. B. 4-(Dimethylamino)-benzoësäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoësäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, z. B. 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, z. B. Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomethylester;
- Derivate des Benzophenons, z. B. 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, z. B. 4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester,
- 60 2,4,6-Trianilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin.

Vorteilhafte wasserlösliche UVB-Filter sind z. B.:

- Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst;
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, wie

z. B. 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfon-
säure und ihre Salze;
— Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamp-
hers, wie z. B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)ben-
zolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornyliden-
methyl)sulfonsäure und ihre Salze. 5

Enthalten die erfundungsgemäß verwendeten Zuberei-
tungen UVA-Filtersubstanzen, können diese erfin-
dungsgemäß vorteilhaft gewählt werden aus der Grup- 10
pe der Derivate des Dibenzoylmethans, z. B.
1-(4'-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-
1,3-dion und 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-
1,3-dion.

Die erfundungsgemäß verwendeten Zubereitungen 15
können auch weitere anorganische Pigmente enthalten,
die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der
Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei han-
delt es sich um Oxide des Titans, Eisens, Zirkoniums,
Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen 20
bzw. Abwandlungen davon. Besonders bevorzugt han-
delt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend ge-
nannten Lösemittel verwendet. Bei alkoholischen Löse-
mitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein. 25

Es ist von Vorteil, den Tensidgehalt der Formulierun-
gen möglichst gering zu halten, insbesondere geringer
als 5 Gew.-%.

Ansonsten gelten für diese Gruppe an kosmetischen
und/oder dermatologischen Zubereitungen die üblichen 30
Anforderungen, die der Fachmann an solche Zuberei-
tungen und deren Inhaltsstoffe stellt.

Die folgenden Beispiele wollen die vorliegende Erfin-
dung erläutern, ohne daß eine Beschränkung auf den
Gehalt der Beispiele beabsichtigt ist. Die Mengenanga- 35
ben bedeuten stets, sofern nichts Anderes angegeben ist,
Gewichts-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der je-
weiligen Zubereitungen.

Beispiel 1

40

Akne-Tonic

	Gew.-%	45
Poloxamer 124	10,00	
Butylenglycol	20,00	
PEG-40-hydriertes Rizinusöl	2,00	
Retinylpalmitat	0,36	
Protease SP 544	0,06	50
Ethanol	20,00	
Wasser, ad	100,00	

Beispiel 2

55

Akne-Tonic

	Gew.-%	60
Poloxamer 124	10,00	
Butylenglycol	20,00	
Polysorbat 20	2,00	
Protease SP 544	0,06	65
Ethanol	20,00	
Wasser, ad	100,00	

Patentansprüche

1. Verwendung von einer oder mehreren Serin-Proteinasen gegen das Erscheinungsbild der unreinen Haut bzw. der Akne.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Serin-Proteinase oder die Serin-Proteinasen in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen in Konzentrationen von 0,0001—5,000 Gew.-% vorliegt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.
3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß den Zubereitungen weitere antientzündliche Wirkstoffe zugegeben werden, gewählt aus der Gruppe der Antioxidantien, ferner Batylalkohol, Selachylalkohol, Chimylalkohol und Bisabolol.